

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Vergleichende experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der lokal angewandten Vitamin-A-Säure auf die Wundheilung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Schmidt-Vogel
aus Bonn

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Vergleichende experimentelle Untersuchungen
zum Einfluß der lokal angewandten Vitamin-A-Säure
auf die Wundheilung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Schmidt-Vogel

aus Bonn

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg am 16. Oktober 1973

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. med. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. P. Klein

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

I Einleitung

Der menschliche Körper ist auf eine unversehrte Haut als Schutzorgan angewiesen.

Bei Verletzung der Haut drohen dem Organismus einerseits Gefahren durch das ungehinderte Eindringen von Schadstoffen (Bakterien, Gasen, Flüssigkeiten etc.), andererseits durch den Verlust körpereigener Substanzen (Blut, Eiweiß etc.).

Das Bestreben jeglicher Wundbehandlung ist die Wiederherstellung der Hautkontinuität. Diese ist schon erreicht durch eine vollständige Epidermis, also dem der Außenwelt zugewandten Teil der Haut.

Makroskopisch läßt sich der Heilungsprozeß bei größeren Wunden, die in einem beweglichen Gewebekomplex liegen, in zwei Abschnitte unterteilen, der anfänglichen Verkleinerung durch Kontraktion und dem Wundschluß durch die Epithelisierung. Dieser dominiert bei solchen Defekten, die in unbeweglichen Gewebsarealen liegen. Es wurde der Versuch unternommen, diesen zweiten Teil der Heilungszeit mit Hilfe des zu einem normalen Epithelwachstum unbedingt notwendigen Vitamin A, zu verkürzen.

Die Schwierigkeiten bei seiner Anwendung bestehen in der Auswahl der Wirkungsform, sowie der Höhe der Dosierung.

A. Vitamin A

Die ersten Kenntnisse im Zusammenhang mit dem Vitamin, die zu intensiver Forschung führten, ergaben sich aus Symptomen, die nach längerer Ernährung mit poliertem Reis beobachtet wurden (EIJEMANN 1897). Zunächst standen die Nachtblindheit bzw. die ausgeprägte Sehschwäche bei Dämmerung im Vordergrund dieser Studien.

Die Entdeckung des Wirkstoffes wird auf MC COLUM und DAVIS 1912, sowie auf die Arbeiten von STEPP 1909 und 1911 zurückgeführt, während die Aufklärung der Struktur KARRER und seinen Mitarbeitern im Jahre 1931 in Zürich gelang. 1946 erfolgten die Synthesen des Vitamin A Methyläthers durch ISLER, HUBER und KOFLER und der kristallisierten Vitamin A Säure durch AHRENS und VAN DORP. Aus dieser gelangen weitere Darstellungen, sowie die technische Ausarbeitung der Synthese für den Großbetrieb durch ISLER.

Bereits um 1900 erkannte FELL, daß das Vitamin einen entscheidenden Einfluß auf die normale Differenzierung vieler Epithelien ausübte und gab den Anstoß zu einer intensiven Forschung in dieser Richtung.

Nach einer ca. 6 - 8 wöchigen Vitamin A armen Ernährung (es wird ausschließlich im tierischen Organismus gebildet) machen sich neben Wachstumsstillstand, Xerophthalmie, Proliferationen des reticuloendothelialen Gewebes, Haarveränderungen und Hyperkeratose der Haut auch erhebliche Veränderungen an den Speicheldrüsen bemerkbar. Es zeigen sich neben Schwellungen und Abszessen hyperplastische Verände-

rungen im Epithel der Ausführungsgänge. In deren Lumen sind verdickte Epithelschichten mit gleichzeitiger Verhornung der äußeren Zellagen zu erkennen. Im ganzen genommen lassen sich bei Vitamin A-Mangelratten Entzündungen und Degenerationen des Drüsenparenchyms und der Sekretröhren feststellen.

Die Angriffspunkte des Vitamins im normalen Organismus wurden mit Hilfe hoher Dosierungen untersucht (BECKER und KLOTZSCHE). V.DRIGALSKI, MOORE und STUDER stellten bereits nach 8 Tagen Spontanfrakturen bei etwa 50 % der behandelten Tiere fest (50 000 i.e. pro die). Vor der Fraktur besteht im Periost eine umschriebene Zellvermehrung mit lebhafter osteoklastischer Tätigkeit. Auf Tibia-Längsschnitten ist eine Verbreiterung von Periost und Endost mit zunehmender Verschmälerung der ursprünglichen Tibia zu erkennen. Der Calciumgehalt des Knochens und des Blutes bleibt dabei unverändert.

Bei den im Zusammenhang mit der Haut beobachteten Erscheinungen tritt vor allem eine Proliferation des Stratum germinativum mit enormer Verbreiterung der Epidermis hervor.

Faßt man zunächst diese Untersuchungen zusammen, so läßt sich nach Applikation von Vitamin A beim normalen Organismus eine vorübergehende zelluläre Aktivierung feststellen, die in einer gesteigerten Leukopoese im Knochenmark und in einer Vermehrung der Zellteilungsvorgänge der Haut besteht. Die Spontanfrakturen lassen sich als Folge der gesteigerten Aktivität des Periosts und Endosts interpretieren. Vitamin A

in hohen Dosen gibt einen Impuls zu proliferativen Vorgängen in ektodermalem und mesenchymalem Gewebe.

Nach der Erkenntnis V.DRIGALSKIS, FALLS und LAUBERS, daß das Vitamin A zum normalen Epithelwachstum notwendig sei, versuchte letzterer diesen positiven Effekt für die Wundheilung zu nutzen. Das Vitamin wurde peroral verabreicht und es stellte sich heraus, daß die Dosierung von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis war. Eine wesentliche Beschleunigung des Heilungsverlaufes war nur nach minimalen Gaben zu erreichen. Überdosierung führte je nach Höhe, zu einer außerordentlichen Verlängerung der Heilungszeit. Ein weiterer Versuch, durch eine zehntägige Vorbehandlung der Tiere ein positives Ergebnis zu erlangen, schlug fehl.

Nicht nur die Höhe der Dosierung, sondern auch die Applikationsform des Vitamins waren für eine erfolgreiche Anwendung von entscheidender Bedeutung. Dies zeigten die weiteren Arbeiten LAUBERS. Mit nur einer von 16 Salbengrundlagen erreichte er bei lokaler Anwendung eine Beschleunigung der Heilungszeit um nahezu 50 % (Cholesterinsalbe), während alle anderen zu einer Verzögerung führten, wie auch eine direkte Behandlung mit wässriger oder ölgiger Lösung.

Etwa zur gleichen Zeit experimentierte LÖHR mit einer Lebertransalbe, die einen konstanten Gehalt an Vitamin A und D haben sollte. Diese wurde lokal bei flächenhaften Wunden appliziert und führte zu günstigen Ergebnissen, welche sich mit einer entvitaminisierten Salbe nicht erreichen ließen. Anschließend wurde dies durch V.DRIGALSKI bestätigt, der

mit LAUBER zu weiteren grundlegenden Erkenntnissen über den Einfluß des Vitamin auf das gesamte Epithelsystem gelangte; A-Avitaminosen führen zu schweren, jedoch reversiblen Störungen des Wundheilungsprozesses. Die gleichen Epithelveränderungen wie an der Haut wurden auch an den Schleimhäuten festgestellt, besonders an den Harn- und Gallenwegen. Die Erkenntnis, daß von allen Vitaminen lediglich dem Vitamin A diese Wirkung zuzuschreiben war, führte zu der Bezeichnung Epithelschutzvitamin.

Eigenartigerweise wurde dieses Ergebnis von den Vitamin A herstellenden Firmen, Bayer in Leverkusen und E. Merck in Darmstadt, damals nicht in ihre Salbenspezialitäten und auch nicht in ihre Empfehlungen aufgenommen. Darüber hinaus konnte der oben erwähnte positive Effekt von Vitamin A-haltigen Salben auf die Wundheilung 1942 durch die Arbeiten von BRUSH und LAM nicht bestätigt werden.

Zu weiteren Erkenntnissen über die Wirkung des Vitamins auf die Haut führten die 1952 von FELL und MELLANY angestellten Untersuchungen mit excessiven Vitamin A-Nährmedien (10 I.E. pro ml), denen ein Explantat embryonaler Hühnerhaut ausgesetzt wurde. Die Ergebnisse zeigten einen, dem Vitaminmangel entgegengesetzten Effekt. Die sonst keratinisierende Epidermis unterlag einer vollständigen Metaplasie zu mukösen, teilweise Cilien tragenden Zellen. Deren sekretorische Aktivität konnte noch einige Zeit lang dadurch erhöht werden, daß man sie nach 10 Tagen in ein Medium normaler Zusammensetzung brachte. Im Verlauf weiterer Kultivierung keratini-

sierte das Epithel jedoch wieder und die mukösen Zellen wurden abgestoßen. Die Aufklärung der feineren Strukturveränderungen während dieses Prozesses gelang PELC, FELL und JACKSON durch histologische und autoradiographische Untersuchungen (1960-63).

Histologisch kommt es zu einer Verkleinerung der interzellulären Lacunen, was deren Größe und Zahl anbelangt, sowie zu einer geringeren Dichte und Ausdehnung der Mitochondrien. Die Zellen des Stratum spinosum verändern ihre Lage. Innerhalb von zwei Tagen entwickeln sich Microvilli am äußeren Rand der oberflächlich gelegenen Zellen. In einem Zeitraum von etwa zwei bis drei Tagen nach durchgeführter Transplantation vom hypervitaminotischem in normales Medium erscheinen in den tieferen Schichten feine keratinöse Filamente, die eine Wiederaufnahme der normalen Zellfunktionen anzeigen.

Auch die autoradiographischen Studien offenbarten deutliche Unterschiede zwischen den mit Vitamin A behandelten und den Kontroll-Explantaten. Die Aufnahme von Leucin und Methionin in die Epidermis blieben durch das Vitamin unbeeinflusst, während die von Tyrosin und Cystin stark vermindert war. Der Einbau von Adenin und Thymidin wurde durch Vitamin A stimuliert, was sicher mit der Beobachtung im Zusammenhang steht, daß bei dessen Anwendung die tieferen Zellschichten der Haut einer wesentlich stärkeren Mitosetätigkeit unterliegen. Im basalen Zellbereich war die Aufnahme anorganischen Sulfates bei behandelten und unbehandelten Proben etwa gleich, während sich in den oberen Schichten starke Abweichungen ergaben, da hier bei den zuletzt genannten fast

kein Sulfateinbau festgestellt werden konnte. Was jedoch dessen Intensität bei den behandelten Explantaten betraf, so konnte hier zwischen oberen und unteren Zellagen kaum ein Unterschied getroffen werden.

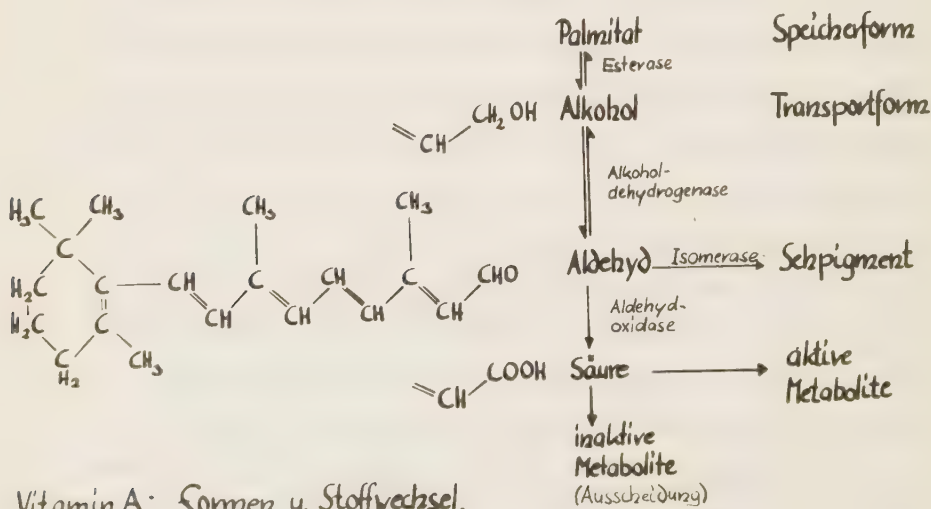
PELC und FELL interpretierten diese Erscheinung folgendermaßen: Die tieferen Epidermisschichten scheinen über einen Mechanismus zu verfügen, der es ermöglicht, Sulfat-Mukopolisaccharide zu produzieren. Dieser tritt jedoch durch die fortlaufende Bewegung der Zellen an die Oberfläche und die damit verbundene Keratinisierung hier nicht zutage. Da diese jedoch durch die Wirkung des Vitamin A verhindert wird, ergibt sich als Folge die nun auch in den oberen Schichten beobachtete Schleimproduktion.

Bei der Einwirkung des Vitamins auf die Haut menschlicher Föten unterblieb die normale Differenzierung des Stratum corneum und granulosum völlig. Stattdessen zeigte die Epidermis mehrere Schichten geschwollener und kubischer Zellen.

Im Zusammenhang mit der Wundheilung standen die von 1967 - 1969 veröffentlichten Arbeiten von MANNING, DIPASQUALE, EHRLICH und HUNT, die den Einfluß von Hydrocortison und Vitamin A auf Heilungszeit und Reißfestigkeit feststellten. Die Ergebnisse zeigten, daß sich die heilungsverzögernde Wirkung des Hydrocortison durch gleichzeitige Anwendung von Vitamin A aufheben ließ, während bei einer Verabreichung des Vitamins, des Vitamins als Säure und als Palmitat in öligem Lösung kein positiver Effekt in bezug auf die Heilungszeit oder Reißfestigkeit des Gewebes festgestellt

werden konnte. Die Applikationen wurden lokal, i.m. und peroral vorgenommen.

Unter den Verbindungen mit Vitamin A-Wirksamkeit nimmt die Vitamin A-Säure jedoch eine Sonderstellung ein, da sie sich im Stoffwechsel in verschiedener Hinsicht anders verhält als der Alkohol und dessen Ester. Sie wird überaus rasch metabolisiert und ist auch bei relativ hoher Dosis (10 mg) schon nach 7 Stunden nicht mehr in der Leber nachzuweisen (WEITZEL). Diese mangelnde Speicherfähigkeit dürfte damit zusammenhängen, daß die Säure im Gegensatz zum Alkohol im Organismus nicht verestert wird und auch eine Reduktion zum Alkohol nicht möglich ist.



Vitamin A: Formen u. Stoffwechsel.

(nach A. Schumacher und G. Stüttgen, 1971)

Setzt man Tieren zu Vitamin A-freiem Futter Vitamin A-Säure hinzu, so bleiben Wachstum und Epithelentwicklung normal, während sich Mangelkrankheiten in anderen Stoffwechselbereichen nicht verhindern lassen. Es liegt somit die Vermutung nahe, daß zumindest im Tierversuch in der A-Säure die gewebsaktive Form vorliegt.

Den Nachweis einer Enzymaktivierung konnten 1967 MANNING und DIPASQUALE erbringen, die nach Vitamin A-Säure-Behandlung von Schnittwunden eine gesteigerte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Wundbereich feststellten. Auf diese Wirkungsform des Vitamins konzentrierten sich dann auch in der folgenden Zeit die umfangreichen Forschungen von CHRISTOPHERS, BRAUN-FALCO, FLEWIG und WOLFF. Erstere stellten 1968 durch eine autohistoradiographische Untersuchung bei lokaler Anwendung von Vitamin A-Säure nach Hornschichtabrieb eine ausgeprägte Epidermopoese und tief in die Dermis reichenden Retezapfen eine übermäßige DWS-Synthese fest. Diese setzte im Gegensatz zum alleinigen Hornschichtabrieb (latenz 30 std., keine Synthese im oberen Epidermisbereich) sofort und ohne erkennbare Relation zum Differenzierungsgrad ein (CHRISTOPHERS). Innerhalb der ersten 24 Stunden wurden alle Epidermisbereiche einschließlich der subcornealen Zone erfaßt, was die oben erwähnten Erfahrungen von JACKSON und FELL in bezug auf die durch Vitamin A-Wirkung unterbundene Keratinisierung aller Zellschichten unterstreicht. Weiterhin vergrößerte sich innerhalb von 8 Tagen das Volumen der Epidermis um das 3,5-fache und das Volumen des subepidermalen Papillarkörpers um etwa das 20-fache (CHRISTOPHERS).

Bereits nach 3-tägiger Behandlung mit 1 %iger Vitamin A-Säure konnte WOLFF eine völlig atypische Ausdifferenzierung der Haut beobachten. Die Folge ist ein sehr stark erhöhter Stoffwechsel, der zunächst an Veränderungen der Zellkerne zu erkennen ist, in denen die Nucleolen auffällig hervortreten. Einige Zeit später macht sich die erhöhte cytoplasmatische Aktivität der Epidermiszellen bemerkbar in einer zahlenmäßigen Vermehrung der freien Ribosomen und Ausbildung eines granulären endoplasmatischen Reticulums, welches in der normalen Epidermis nicht aufzufinden ist. Auch die Anzahl und Größe der Mitochondrien, sowie der normalerweise in der Haut nur gering ausgebildeten Golgi-Apparate sind erhöht. Das Ergebnis dieser Zellaktivität stellt sich nicht in einer überschießenden Produktion der normalen Syntheseleistungen einer Epidermiszelle dar, sondern in einer Verminderung der dafür typischen Tonofilamente, Desmosomen und Keratinosomen. An die Stelle einer normalen Hornschichtausbildung tritt eine zunehmende Parakeratose. Die interzellulären Räume sind auffällig verbreitert und beinhalten ein in normaler Epidermis nicht vorhandenes, homogenes Zellprodukt. Diese Umdifferenzierung der Epidermis bildet sich trotz Weiterbehandlung mit Vitamin A-Säure innerhalb 8 Tagen weitgehend zurück, was sich vor allen Dingen durch das erneute Auftauchen dünner Tonofilamentbündel und Desmosomen zeigt.

Entsprechende Beobachtungen wurden von PLEWIG, BRAUN-FALCO und WOLFF auch an menschlicher Haut gemacht, an der eine Steigerung der epidermalen Proliferation wie auch eine

Störung der normalen Ausdifferenzierung festzustellen war. Capillarendothelien und Fibroblasten ließen eine stark erhöhte Stoffwechseltätigkeit erkennen als Zeichen dermalen Aktivität. Die Ergebnisse wurden in der Folgezeit durch weitere Arbeiten aus der gleichen Klinik bestätigt, wie auch durch die von SAGAMI und KITANO erzielten Resultate.

Damit war der Angriffspunkt der Vitamin A-Säure erkannt und der Grund für die Erfolglosigkeit anderer Untersucher, die Epithelwirksamkeit des Vitamins auf die Wundheilung zu nutzen, lag offensichtlich in der Anwendung der falschen Wirkungsform.

B. Wundheilung

Bei der überwiegenden Zahl aller traumatischen Verletzungen kommt es zu einer Störung der Koexistenz von Mesenchym und Epithel und erst mit der Überhäutung der Wundfläche wird die ursprüngliche Zusammengehörigkeit wiederhergestellt.

Um diesen Zeitraum erhöhter Infektions- und Blutungsgefahr möglichst schnell zu überbrücken, kommt es zu einem Ineinanderspielen reparativer, bzw. regenerativer Vorgänge. Zunächst bilden Lymphe und Blut des benachbarten Gewebes bzw. die Gefäße das Wundsekret, welches zusammen mit den in der entzündlichen Phase der Heilung auftretenden Leukozyten und Eiweißkörpern den Schorf bildet. Dieser erste Schutz fällt im weiteren Verlauf der Reinigung der Wunde zum Opfer, wobei auto- und heterolytische Prozesse ineinandergreifen.

Die epitheliale Regeneration einer Wunde vollzieht sich in drei Stadien: Wanderung der Zellen vom Wundrand über das Wundbett, Proliferation der Zellen am oder in der Nähe des Wundrandes (sowie später der, die ihre Bewegung beendet haben) und Differenzierung der gewanderten und neugeformten Zellen. Etwa 8 Stunden nach der Wundsetzung erstreckt sich entlang des gesamten Wundrandbereiches eine Zellnekrose von 100 - 200 μ Breite. Über dieser Region stirbt das Epithel ab. Nach 16 Stunden sind bereits dessen erste Reaktionen zu erkennen. Sie bestehen im Erscheinen größer, interzellulärer Zwischenräume und einer Verdickung des Epithelrandes in unmittelbarer Nähe des nekrotischen Gebietes. Nach weiteren 8 Stunden kommt es zu einer Einwanderung des

mobilisierten Epithels in das darunterliegende Bindegewebe, wobei die Bewegungsebene in etwa mit der Grenze von nekrotischem und gesundem Gewebe übereinstimmt. Hierbei kommt es zur Absonderung eines proteolytischen Ferments, das den Schorf löst. Weiterhin konnte beobachtet werden, daß die Vorhut der wandernden Zellen mehr intracytoplasmatische Einschlüsse aufweisen, als das bei ruhenden der Fall ist. Es handelt sich hierbei um phagocytierte Partikel und lysosomenartige Körper (CROFT und TARIN).

Die von den entgegengesetzten Wundrändern eingesproßten Epithelbahnen vereinigen sich schließlich am Wundrand und trennen somit lebendes und totes Gewebe voneinander. Es kommt zu mehrschichtigem Wachstum und Zellorientierung, wobei auch die ersten Anzeichen einer Keratinisierung festzustellen sind. Nach ca. 4 Tagen erweist sich das Epithel noch immer als sehr hyperplastisch, obwohl mittlerweile eine normale Orientierung der Zellen vorliegt. Es kommt zu einer Ablösung des Schorfes von der Wunde. Das noch nicht ausdifferenzierte, zellige Keimepithel wird durch Ausdifferenzierung und Wachstum seiner Herkunft gemäß in Epithel umgestaltet. Da diese dünne Zellage auf Ernährung durch Diffusion angewiesen ist, ist es verständlich, daß ihre Lebens- und Entwicklungsfähigkeit an gesunde Granulationen als Wachstumsboden gebunden ist.

Die epitheliale Regeneration geht somit der des Bindegewebes voraus und schließt die bestehende Lücke, ehe sich die übrigen Schritte des Heilungsvorganges vollzogen haben. Beim Beginn ihrer Bewegung flachen sich die Zellen ab und

betonen somit eine größere Fläche als die, die sie vorher eingenommen haben. Aufgrund dieser Beobachtung (TARIN und JONES) läßt sich erklären, daß ohne augenfällige Proliferation beträchtliche Wundflächen von einer Epithelschicht besetzt werden können. Eine Erhöhung der Mitosezahl tritt erst dann ein, wenn die Zellen ihre Wanderung beendet haben. Die Epithelwanderung hört dann ohne ersichtliche Stockung auf, sobald der gegenüberliegende Wundrand oder die von ihm ausgehende Epithelschicht erreicht ist (JÜRGENS). Die Verheilung zählt dennoch zu den regelhaften Wachstumsvorgängen, bei denen die Zellneubildung zum Stillstand kommt, sobald der Ersatz des verlorengegangenen Gewebes im Rahmen der Regelvorgänge des Organismus nach Form und Umfang geleistet ist.

Auch die bei der Wundheilung vorkommende Bindegewebsüberproduktion unterliegt dem "modellierenden Einfluß" der Epithelzellen (LA FLECHE und GROSS), die im Anschluß an eine Verwundung eine Kollagenase produzieren und somit die übermäßige Kollagenherstellung durch Auflösung des Proteins eingeleiten. Es wurde mehrfach versucht, die Ursache der epithelialen Wachstumsstimulation aufzudecken, wobei aus vielen Ergebnissen auf das Vorhandensein eines Wachstumsfaktors geschlossen wurde. VAN WINALE u.a. erkannten jedoch einen Tag-Nacht-Rhythmus in der mitotischen Aktivität der epidermalen Basalzellschicht. Diese war während des Schlafens wesentlich erhöht. Sowohl körperliche als auch geistige Aktivität oder Stress-Situationen senkten die Mitosezahl

sehr gering, was auf eine Beeinflussung durch Nebennierenhormone deutete. Es stellte sich heraus, daß Adrenalin und Cortison stark antimitotisch wirken.

Das beim Wundschluß mit der Epithelisation konkurrierende Phänomen ist die Wundkontraktion. Während MARCHAND 1901 noch alleine durch die direkte Teilung der von ihm als äußerst regenerationsfähig erkannten Epithelzellen einen Defektverschluß gewährleistet sah, schrieben CARREL 1916 und AREY 1936 diesen der Wundkontraktion zu (AREY Kontraktion durch Schrumpfung des Granulationsgewebes). Der Erforschung des genaueren Ablaufes dieses Heilungsprozesses widmeten sich in der späteren Zeit vor allem LINDQUIST (1946), HEGEMANN (1950), BILLINGHAM und RUSSEL (1956) sowie GRILLO und WATTS (1958).

Die Erkenntnis, daß sich eine Hautwunde innerhalb der ersten 2 Tage ohne deutlich erkennbare Regenerationerscheinungen beträchtlich verkleinert, führt zu der Suche nach einem dafür verantwortlichen Mechanismus. Durch Tätowieren des ursprünglichen Wundrandes ist es möglich, dessen Bewegung im Verlauf der Heilung gut zu verfolgen, wobei sich erkennen läßt, daß sich die Annäherung der Wundränder nicht auf die ersten Tage beschränkt, sondern adäquat mit der epidermalen Regeneration und Proliferation der Fibroblasten weiterverläuft. Diese zentripetale Bewegung des Wundrandes wird als Kontraktion bezeichnet. Deren Anteil während des Heilungsprozesses ist sehr variabel und hängt von mehreren Faktoren ab, welche vor allem in den Arbeiten von HEGEMANN, BILLINGHAM und RUSSEL dargestellt wurden: Dem Alter des Tieres (bei

jungen Tieren verläuft die Wundheilung schneller), der anatomischen Lage der Wunde, bzw. der Mobilität der Haut und des darunterliegenden Gewebes, der Wundgröße und deren Form. In bezug auf die letzten Punkte stellte sich heraus, daß die besten Voraussetzungen für eine schnelle Kontraktion innerhalb eines beweglichen Gewebeareales gegeben sind und zwar bei eckigen Wunden. Deren Form verändert sich im Verlauf der Kontraktion, indem sich die Mittelpunkte der gegenüberliegenden Wundränder einander nähern, während die Wunddecken fast unbewegt bleiben (ABERCROMBIE, FLINT u.a.).

Dieses Verlaufsschema ist zu erwarten, wenn man annimmt, daß die Zugkräfte innerhalb der Wunde senkrecht auf alle Randpunkte wirken. Es kommt zwangsläufig zu einer leichten Verlängerung des Wunddurchmessers zwischen dessen schmalen Seiten, die wohl aus einem Druckausgleich der bei der Kontraktion konkurrierenden Kraftvektoren resultiert. Eine runde Wunde hingegen heilt, ohne grundlegenden Formveränderungen zu unterliegen. Ihr Durchmesser wird zwangsläufig verkleinert, wobei sich nicht wie bei einer eckigen Wunde ein Hauptkraftvektor ausbilden kann. Dies führt zu einem Druck auf die Wundränder, der nur bedingt durch Faltung kompensiert werden kann und somit der Kontraktion entgegenwirkt.

Was die Wundgröße anbelangt, so konnten HEGEMANN sowie JOSEPH und TOWNSEND in ihren Arbeiten nachweisen, daß bei kleinen Wunden die Heilung bzw. der Wundschluß durch Epithelisierung im Vordergrund steht, während bei größeren Wunden die Kontraktion der dominierende Faktor ist. Die

Grenze liegt bei einem Durchmesser von etwa 1,5 cm. Ganz analog sieht der Heilungsverlauf in einem unbeweglichen Hautgebiet, bzw. bei künstlicher Fixierung des Wundrandes aus. Je unbeweglicher dieser ist, um so größer ist der Anteil der Epithelisierung an der Heilung. LINDQUIST, JOSEPH und TOWNSEND stellten in diesem Zusammenhang weiter fest, daß die Wundbedeckung durch das Epithel kein kontinuierlich fortschreitender Prozeß ist, sondern in bestimmten Intervallen abzulaufen scheint und bei einer 2 mal 2 cm großen Wunde etwa am 15. Tag ihr Maximum erreicht.

Bis heute ist es nicht mit letzter Sicherheit gelungen, die eigentliche Ursache für den Ablauf der Kontraktion zu finden. In anfänglichen Beobachtungen des vorigen Jahrhunderts stellten ZIEGLER und WEICHSELBAUM (1883 und 1895) fest, daß sich das über dem Wundgrund liegende Granulationsgewebe zusammenzieht, was sich jedoch auf einen späteren Zeitpunkt der Heilung bezog.

HARTMANN (1916) glaubte hingegen, daß sowohl diese "frühe", wie auch spätere Kontraktion ein Ergebnis der Bindegewebsproliferation des Wundgrundes sei. BURROWS (1924), auf der anderen Seite, sah die Kontraktion als das Resultat einer "Intrinsic Epithelial Force". Seiner Meinung nach wurde der Wundrand nicht durch den von ihm umschlossenen Inhalt einwärts gezogen, sondern führte selbst die Bewegung zum Zentrum hin aus. Die Beobachtungen von GRILLO und WATTS führten schließlich zu dem Ergebnis, daß die Granulation innerhalb einer Wunde einen Einfluß auf deren Kontraktion habe und

kamen zu der von ihnen vorgeschlagenen "Picture frame theory". Danach liegt der Ursprung zur Wundkontraktion innerhalb einer schmalen "Zone of Granulations" unmittelbar unter dem Wundrand, der bei deren Bewegung lediglich "mitgenommen" wird. Auch HEGEMANN weist in seiner Arbeit auf eine Anfangskontraktionsverkleinerung hin, die er der Retraktionskraft des Fibrins zuschreibt, bei dessen Ausschaltung die Kontraktionskraft der ersten Tage erheblich gemindert war. Als Ursache für die weitere Wundverkleinerung sah er Änderungen im Wassergehalt des Granulationsgewebes und eine während der Heilung eintretende Verkürzung der kollagenen Faserbündel.

Diesen wurde die kontraktile Kraft im allgemeinen zugesprochen, was jedoch durch die Arbeit von ASERCROMBIE, FLINT und JAMES (1954, 1956) in Abrede gestellt wurde. Sie zeigten, daß ein erhöhter Kollagengehalt der Wunde nicht zu einer Beschleunigung der Kontraktionsgeschwindigkeit führte. Weiterhin wurde in diesem Zusammenhang festgestellt, daß bei skorbutkranken Meerschweinchen deren Kollagengehalt bis auf 15 % der Norm gesunken war, die Kontraktion normal verlief (PEAKOCK). Die Versuche LAHIRS führten hingegen zu der Annahme, daß dem "wound content" eine Rolle während des Kontraktionsablaufes zukommt. Er benutzte dazu die proteolytische Aktivität kristallinen Trypsins, welches keinen Einfluß auf die lebenden Zellen ausübt, da diese Substanzen enthalten, welche seine Wirkung unterbinden. Die Kontrollwunden wurden mit einer Kochsalzlösung behandelt. Sie heilten um etwa 40 % schneller. In einer weiteren Versuchsreihe

wurde die Verdunstung aus der Wundoberfläche soweit wie möglich verhindert, indem die Wunde umrahmt und oberhalb verschlossen wurde. Die Kontrollen wurden lediglich mit Rahmen umgeben. Diese wurden nach 6 Tagen entfernt. Von diesem Zeitpunkt an, zu dem beide Wunden noch die gleiche Größe zeigen, verheilten die vorher bedeckten Wunden wesentlich schneller (ca. 30 %). Diese Beobachtung wurde von ZAHIR folgendermaßen interpretiert:

- a) Die zur Kontraktion führende Kraft entstammt dem Wundinhalt und resultiert aus dem Flüssigkeitsverlust des Granulationsgewebes. Ist nun der Wundrand während dieses Verdunstungsvorganges fixiert, tritt mit der Verdunstung ein Verlust der zur Kontraktion notwendigen Energie ein, ohne daß diese stattfinden kann.
- b) Die zur Kontraktion notwendige Kraft stammt aus dem Wundrand. In diesem Fall müßte es möglich sein, diese durch eine Fixierung zu erhalten, um nach Entfernung des Rahmens ebenfalls eine beschleunigte Kontraktion feststellen zu können, unabhängig davon, ob die Wunde vorher bedeckt oder offen war. Diese konnte jedoch, wie oben erwähnt nicht beobachtet werden.

Eine Bestätigung dieser Theorie über die Bedeutung des Granulationsgewebes im Zusammenhang mit der Kontraktion bieten die Arbeiten von GILLMAN, HATHORN und PENN, die dessen Entstehen durch Plastik-Verbände verhinderten. Auch die von HIGHTON und JAMES mit einem Strain-Gauge Apparat durchgeführten Messungen festigen die von ZAHIR aufgestellte Behauptung. Es zeigte sich, daß die kontraktile Kraft propor-

tional zur Dicke des Granulationsgewebes ist und bei dessen Inzision einer 12 Tage alten Wunde, die vom Strain-Gauge gemessene Spannung auf null sinkt. In Anlehnung hieran ergaben ebenso die Forschungen von JAMES und NEWCOMBE einen eindeutigen Flüssigkeitsverlust während des Kontraktionsvorganges, der im Granulationsgewebe eines fixierten Wundrandes in wesentlich geringerem Maße festgestellt wurde.

Auch ABERCROMBIE, JAMES und FLINT erkannten den mit der Kontraktion in Zusammenhang stehenden Flüssigkeitsverlust des Wundinhaltes und bestätigten die schon 1946 von LINDQUIST erarbeitete Behauptung, daß eine Kontraktion durch die aktive Verkleinerung des Wundinhaltes und nicht durch die komprimierende Bewegung der umgebenden Haut zustande kommt. Die bei der Heilung typischen Formveränderungen geradliniger Wunden deuten offensichtlich auf eine Zugbeanspruchung des Wundrandes hin.

In neuerer Zeit wurde vor allem durch die Arbeiten von PEACOCK und V.WINKLE auf die Rolle der Fibroblasten im Zusammenhang mit der Kontraktion hingewiesen.

Mit dem Beginn der kappillaren Proliferation ist eine Einwanderung der Fibroblasten in das Wundgebiet zu beobachten. Diese treten zu Beginn vermehrt im Gebiet des Wundrandes auf und sind gegen Ende der proliferativen Phase fibroblastischer Aktivität im gesamten Wundgebiet zu sehen.

Ihre Bewegung kommt durch die Formation einer cytoplasmatischen Ausdehnung zustande, der sogenannten "ruffled membrane". Diese setzt sich außerhalb der Zelle fort, haftet

an dem sie umgebenden Substrat und kontrahiert sich, wobei der Zellkörper sich in Richtung der verlängerten "ruffled membrane" bewegt. Sobald sich mobile Zellen einander berühren, hört deren Bewegung auf. Bleibt danach weiterhin ein freier Rand bestehen, kommt es erneut zu dem oben beschriebenen Phänomen und die Zelle bewegt sich in eine andere Richtung. Finden die Zellen eine bereits orientierte Substanz vor, auf der sie sich bewegen, bestimmt diese die Richtung der wandernden Fibroblasten (Fibringerüst, Collagene Fibrillen).

Man kann feststellen, daß die Kontraktion die Bewegung bereits vorhandenen Gewebes im Bereich des Wundrandes miteinbezieht. Daraus folgt, daß während des Kontraktionsablaufes das umgebende Gewebe dünner wird und unter Spannung steht. Dies läßt sich anhand geeigneter Tätowierungsversuche und an Experimenten mit Hautinseln innerhalb einer Wundfläche eindeutig nachweisen. Der durch diese Spannung der Haut verursachte Gewebeverlust wird durch ein "Intussusceptive Growth" kompensiert. Dieses beinhaltet die Produktion neuen Epithels und Bindegewebes, bis die ursprüngliche Dicke der Haut wiederhergestellt ist. Mehrere Theorien in bezug auf die Kontraktion befassen sich mit den Eigenschaften der Fibroblasten. Unterschiedliche Auffassungen bestehen jedoch darüber, in welcher Lage es zu einem Wirksamwerden der kontraktilen Kräfte kommt. Nach der "Picture frame Theory" werden die Fibroblasten unmittelbar unterhalb des Wundrandes wirksam, den sie bei ihrer zentripetalen Bewegung mitziehen. Nach einer anderen Auffassung sorgt die Kraft

zellulärer Kontraktion der innerhalb des Wundinhaltes befindlichen Zellen für die Bewegung des Wundrandes zum Zentrum. Die Fibroblasten sind sowohl in der Lage, eine Bewegung auszuführen, als auch sich zu kontrahieren. Führt man parallele Incisionen innerhalb eines fixierten Wundrandes durch, so kann man eine durch Kontraktion bedingte Faltung der zentralen Granulationen beobachten. Bei Entfernung der Splints dehnen sich die Wundränder aus. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß die kontraktile Kraft auch innerhalb des Wundbettes zu suchen ist. Einen weiteren Anhaltspunkt dazu liefert die schnelle Kontraktion im Anschluß an eine Wundrandfixierung, die die Bewegungsgeschwindigkeit der Fibroblasten bei weitem übertrifft. Dieses Phänomen ist offenbar eine Folge der Kräfte, die sich während der Fixierungszeit aufgehornt haben.

Die Wanderung der Fibroblasten in den zellfreien Raum des Wundzentrums und ihre Kontraktion, während der sie gegenseitigen Kontakt halten, übt eine Spannung sowohl auf dem Wundrand, wie auch auf dem Wundgrund aus. Die Unterbrechung einer dieser drei Verbindungen (der Zellen untereinander, der Zellen zum Wundrand oder zur Wundbasis) führt zu einer Hemmung des Kontraktionslaufes.

II Experimentelle Ergebnisse

A. Material und Methoden

Als Versuchstiere benutzten wir 200 - 250 g schwere weibliche Ratten aus einer Ivanovas-Zucht aus Kisslegg/Allgäu. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen mit Torfeinlage untergebracht. Bei der Lichtgebung achtete man auf einen 12-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus. Die Fütterung erfolgte mit der Standard-Rattennahrung Altromin (R) (Hersteller: Altrogge, Lage/Lippe). Als Flüssigkeit wurde Wasser *ad libitum* aus Einzeltropfflaschen angeboten.

Als Standardwunde wählten wir nach Rasur ein ca. 500 mm² großes rundes Areal, welches mit Stempelabdruck markiert worden war, da nach BILLINGHAM und RUSSEL diese Form des Hautdefektes am wenigsten der Heilung durch die sogenannte Wundkontraktion unterworfen ist. Plaziert wurde diese Wunde in der Mitte des Rückens, distal der Schulterblätter, um so möglichst einen Ausgleich für die beidseits gleich auftretenden Spannungslinien der Haut (nach HEGEMANN) und damit ebenfalls wieder schlechte Voraussetzungen für die Wundkontraktion zu schaffen. Wir konnten tatsächlich beobachten, daß alle diese Wunden ihre ursprüngliche Rundform bis zur Heilung beibehielten.

Die Tiere, bei denen die Vitamin-A-Säure-Wirkung geprüft werden sollte, wurden 3 Tage vor der Wundsetzung damit vorbehandelt, und zwar trugen wir einmal täglich, nach präliminärem einmaligen Hornschichtabrieb mit Tesafilm (nach PINKUS), eine 1 %ige Vitamin-A-Säure auf (Chem. Bezeichnung:

All-trans-Beta-Vitamin A-Säure). Die Versuchsmengen stellte uns in dankenswerterweise die Hoffmann-La Roche AG. Grenzach/Baden zur Verfügung. (Versuchs-Nr. Ro 1 - 5488). Bei einigen Tieren wurde auch postoperativ mit VAS weiterbehandelt. In diesen Fällen kam eine nur 0,1 %ige VAS zur Anwendung, um die auf die Vorbehandlung hin immer bestehende Dermatitis nicht weiter zu verstärken und damit die Wundheilung nicht zu sehr zu stören.

Das Setzen der Wunden und die 2-tägigen Messungen der Wundgröße durch Pausen des Wundrandes mit Hilfe einer Klarsichtfolie und späterer Planimetrie, erfolgten in Äther-Allgemeinnarkose. Die Excision der Haut geschah unter Mitnahme des Panniculus carnosus bis auf die Fascie der Rückenmuskulatur. Um der tageszeitlich rhythmisch schwankenden Mitose-tätigkeit der normalen Haut gerecht zu werden, excidierten wir die für die Histologie notwendigen Gewebeproben immer um die gleiche Zeit vormittags, nachdem die Tiere getötet worden waren. Bei den nicht geschlossenen Wunden wurde die Probe durch Schnitt durch das Wundzentrum, bei den geschlossenen aus der Mitte der sichtbaren Narbe entnommen. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin oder Azan. Um für die Heilung der Standardwunde vergleichbare Parameter und histologische Bilder zu gewinnen, war es zunächst notwendig, eine Vergleichsgruppe zu bilden und zu untersuchen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden weitere Versuche unternommen, die Wundheilungszeit zu verkürzen, so daß mehr als die beiden oben genannten Mittelwerte zu einer statistischen Analyse herangezogen wurden. Die Überprüfung der Hypothese, daß sich behandelte und unbehandelte Wunden nicht voneinander unterscheiden, unterlag dem Scheffe-Test. Dieser kommt bei einem Vergleich von mehr als zwei Mittelwerten anstelle des T-Testes zur Anwendung.

B. Wundheilung ohne Behandlung: "Wundkontraktion"

neben der Feststellung der rein numerischen Heilungszeit, sollte versucht werden, neue Aufschlüsse über die Mechanik der Wundheilung bei der sog. Kontraktion zu gewinnen.

Zunächst darf festgestellt werden, daß das Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein eines Schorfes bei den Tieren dieser Gruppe letztlich keinen Einfluß auf die Dauer der Wundheilungszeit hatte. Der sich bildende Schorf wurde nie entfernt. Teilweise lösten sich die Tiere aber selbst den Schorf ab, ohne daß dadurch wesentliche Unterschiede in der Wundheilung zu beobachten waren. Unmittelbar nach der Wundsetzung konnte eine den Spannungslinien der Haut folgende geringe Vergrößerung der Wundfläche festgestellt werden. Der weitere Heilungsverlauf bestand in einem Schutz der Wunde während der exsudativen Heilungsphase, durch Fibrin. Es folgten die Ausbildung des Granulationsgewebes, sowie die gut zu beobachtende Wundkontraktion. Die histologischen Bilder zeigen die gleichzeitig ablaufenden Epithelisation und den in der Endphase der Heilung auch makroskopisch sichtbaren Wundschluß durch das Epithel. Die Beobachtungen über die Abhängigkeit der Kontraktion von Wundform und -größe stehen mit der Arbeit HEGEMANN'S in Einklang. Dies betrifft sowohl die Heilungszeit als auch die Formveränderungen. Der Verschuß der Wunde erfolgte zum allergrößten Teil durch die sog. Kontraktion, die gut zu beobachten war, da am ursprünglichen Wundrand die Haare nachwuchsen. Dadurch ließ sich leicht die terminale sichtbare Epithelialisierung der Wunden feststellen, die dann regelmäßig auftrat, wenn die Fläche der Restwunde weniger als 50 mm^2 betrug.

Zahlenmaterial

An 15 Tieren wurde nach Setzen der Standardwunde die Wundheilungszeit bestimmt. (Hier definiert durch den Schluß des Epithels über der Wundfläche). Diese betrug im Mittel 29.9 Tage bei einer durchschnittlichen Wundgröße von 502 mm².

Verlauf der Wundheilung ohne Behandlung. N-15

Tage	OP	4	8	12	16	20	24	28	Heilungsdauer (in Tagen)
Fläche in mm ²	500	380	190	70	25	10	6		28
	470	320	130	40	25	10	3		26
	500	380	220	100	40	25	10	5	31
	500	400	280	140	70	60	20	10	32
	520	410	240	90	75	65	15	8	31
	530	410	195	130	65	45	15	10	33
	510	420	200	140	65	40	10	3	30
	490	420	230	120	55	20	10	3	30
	500	400	200	110	40	15	5		29
	500	390	240	105	45	15	5		29
Σ	5020	3930	2065	4045	505	305	99	99	289

Abb. 2 Meßergebnisse des Wundheilungsverlaufes bei unbehandelten Tieren

Auffallend bei Betrachtung des kurvenverlaufes ist, daß bereits nach 10 Tagen 75 % der Fläche geschlossen waren und daß die Heilung der Restfläche weitere 20 Tage benötigte.

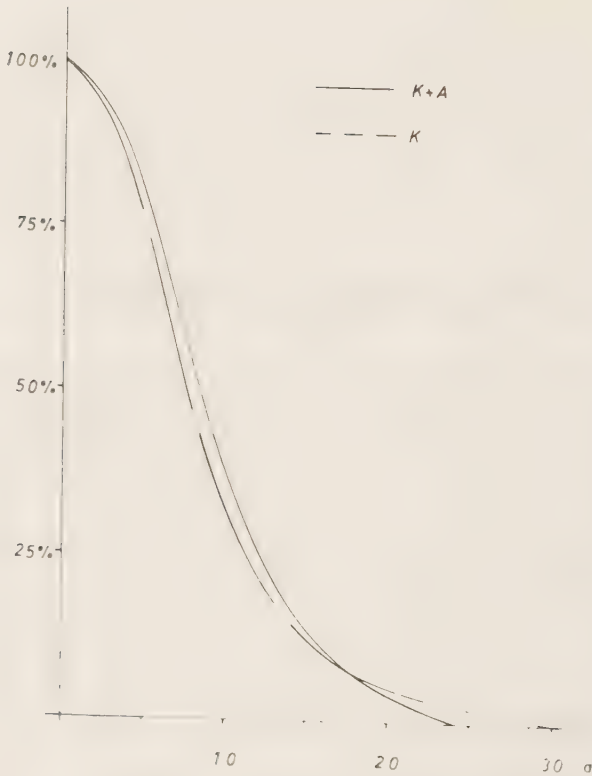


Abb. 3 Graphische Darstellung des Wundheilungsverlaufes bei unbehandelten - - - und bei den mit VAS behandelten Tieren ———

Die statistische Analyse des Zahlenmaterials mit dem Scheffe-Test, d.h. der Prüfung der Varianz, beweist, daß es sich bei dem vorliegenden Rattenkollektiv durchaus um eine homogene Gruppe handelt.

Histologie

Bis zum 20. Tag wurden die zur Histologie notwendigen Gewebeproben in 4-tägigen Abständen entnommen. Die letzte Excision geschah am Tag der Heilung bzw. bei Spätkontrollen nach weiteren 6 Wochen. Bei der Mikroskopie imponierte der sich zungenförmig vorschiebende Epithelrand mit einer Vergrößerung der einzelnen Zellen und ihrer Verlängerung in die Defektrichtung.

Die am freien Rand liegenden Zellen sind zarter und kleiner als die weiter peripher liegenden. In dem deutlich zu differenzierenden Stratum basale lassen sich nur selten Mitosen beobachten. Die dem Stratum corneum näherliegenden Zellen sind abgeplattet, doch lassen sich die Kerne noch gut erkennen. Im großen Ganzen bietet sich das normale Bild eines regelrecht aufgebauten Epithels ohne größere proliferative Aktivitäten fast bis in die Spitze.

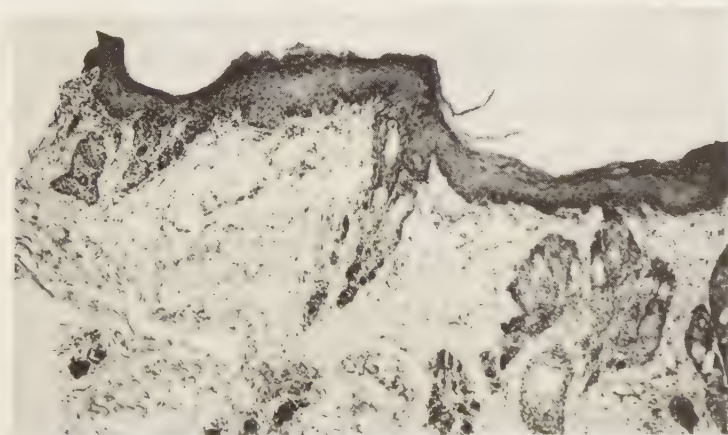


Abb. 4 Unbeeinflusste Wundheilung
6. Tag
Histologische Vergrößerung 1 : 30
Färbung: H.-E.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es mit dieser Gruppe gelang, die mittlere Heilungszeit einer Standardwunde zu Vergleichszwecken sicher zu bestimmen.

Bereits bekannte histologische Befunde bei der Wundheilung wurden bestätigt. Neue Erkenntnisse zur Mechanik der Wundheilung konnten damit nicht gewonnen werden, außer einer Theorie über das Zustandekommen unterschiedlicher Heilungszeiten von runden und eckigen Wunden gleicher Größe.

Es konnte nach der Beobachtung von insgesamt 60 Versuchstieren festgestellt werden, daß runde Wunden abheilen, ohne während dieses Prozesses ihre Form verändert zu haben. Im Gegensatz dazu unterliegen eckige Wunden der Formveränderung zu einer strichförmigen Narbe, wobei sich zunächst die Mittelpunkte der gegenüberliegenden Wundränder einander nähern. Die Wunddecken bleiben fast unbewegt. Diese Bewegungen sind zu erwarten, wenn man annimmt, daß die Zugkräfte innerhalb der Wunde senkrecht auf alle Randpunkte wirken. In diesem Fall lassen sich bei eckigen Wunden zwei unterschiedlich starke Resultierende finden. Das ist bei einer kreisförmigen Wunde nicht möglich, d.h.

1. Die Form dieser Wunde kann sich nicht ändern
2. Der Wunddurchmesser wird zwangsläufig verkleinert, was zu einem Druck auf die Wundränder führen kann. Dieser würde der Kontraktion entgegenwirken
3. Eine eckige Wunde kann diesen Druck durch eine leichte Verlängerung des Durchmessers in Richtung der kürzeren Seiten kompensieren.

Zu dieser formbedingten Verlängerung der Heilungszeit addieren sich noch weitere Komponenten.

I. Ein Kreis schließt bei kleinstem Umfang die größte Fläche ein. Setzt man voraus, daß den aus dem Wundrand einwandernden Fibroblasten eine entscheidende Bedeutung im Kontraktionsablauf zukommt, so erhöht sich deren Anzahl wahrscheinlich proportional zur Randlänge. Das bedeutet, daß bei einer runden und einer eckigen Wunde zur Bewältigung derselben Leistung eine unterschiedliche Anzahl von Energieträgern zur Verfügung steht.

Es wird sich demnach z.B. auch bei einer viereckigen Wunde die Heilungszeit wiederum umso mehr verkürzen, je länger deren Rand bei gleicher Fläche ist. Die Folgerung daraus ist, daß eine einfache Schnittwunde die günstigsten Heilungsvoraussetzungen bieten muß.

II. In den Winkeln einer eckigen Wunde ist der zusätzliche vorteil einer leichteren Anastomosenbildung und somit eines besseren Wundgrundes gegeben.

III. Die Art der Formveränderung einer eckigen Wunde führt in jedem Fall zu einer Verkleinerung der gegebenen Winkel und unterstützt somit Punkt zwei.

Bei makroskopischer Betrachtung ließ sich eine überwiegende Heilung durch die sog. Wundkontraktion feststellen mit nur terminal sichtbarem Epithelwachstum (Restfläche unter 50 mm^2). Dies bestätigt Befunde von HEGEMANN.

C. Wundheilung nach lokaler Anwendung von Vitamin A-Säure (VAS)

In dieser Gruppe sollten die nach VAS-vorbehandlung sichtbar werdenden Effekte erfaßt werden. Außerdem galt das Augenmerk dem Einfluß einer über die Wundsetzung weitergehenden VAS-Behandlung. Alle Ergebnisse wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. Makroskopisch erfolgte auch hier, wie bei der Wundheilung ohne Behandlung, der Verschuß der Wunde durch die sog. Wundkontraktion. Eine sichtbare Epithelialisierung sah man ebenfalls erst, wenn die verbliebene Wundfläche weniger als 60 mm^2 betrug.

Zahlenmaterial

Es wurden 22 Ratten statistisch analysiert. Die folgenden Aussagen stützen sich auf die Tiere, bei denen eine alleinige VAS-Vorbehandlung durchgeführt worden war. Da sich bei der Berechnung der Mittelwerte der mit VAS weiterbehandelten Tiere keine nennenswerten Unterschiede zu dem erstgenannten Kollektiv zeigten, wurde auf die weitere Analyse verzichtet.

Verlauf der Wundheilung bei Behandlung mit VAS vor und nach der Wundsetzung N=3

Tage	OP	4	8	12	16	20	Heilungsdauer (in Tagen)
Fläche in mm ²	500	400	230	100	50	15	23
	510	410	250	120	60	20	24
	500	380	210	90	40	10	23
Σ	1510	1190	690	310	150	45	70

Im Folgenden wird die analysierte Gruppe besprochen.

Die Wundheilungszeit betrug im Mittel 24.4 Tage bei einer durchschnittlichen Wundgröße von 494 mm^2 . Die Varianz dieser Gruppe ist äußerst gering. Auch hier heilten wie bei den unbehandelten Tieren ca. 75 % der Wundfläche in 10 Tagen. Die Restwunde schloß sich aber im zweiten Fall in etwas mehr als 14 Tagen, also 5 Tage früher. Nach den statistischen Berechnungen mit dem Scheffe-Test liegt ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Kollektiven vor.

SCHEFFE TEST FOR DIFFER. CONST. TEST. 7.7.71

SUMMARY: ANALYSIS OF VARIANCE 13.11.71

TYPE-10 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

ZAHLE DER GRUPPEN 2

UMFANG MITTEL VARIANZ

10 24.4 2.22222222

10 24.4 2.22222222

10 12.6 2.22222222

10 12.6 2.22222222

GESAMTZAHL 40

BEFREIUNGSGR. 31 36

GESAMTVAR. INVERHÄLT. DER GRUPPEN 1.22222222

F(1-P/(K-1;N-K)) 2.97

INDIZES

DIFFERENZEN

KONF. INTERV.

1	2	5.499999999	4.609617479	6.399999999
1	2	16.33333333	15.71961747	17.11961747
1	4	17.01191233	17.11961747	18.79999999
2	3	13.63333333	9.999617479	11.69999999
2	4	12.40999999	11.51961747	13.29999999
3	4	1.609999999	3.719617479	2.499999999

ZAHLE DER GRUPPEN 20.11.71

Abb. 6 Ergebnis des Scheffe-Testes
Markierung der besprochenen Gruppen

Die Heilungszeitverkürzung wurde, wie die Kurven zeigen, allein im Zeitraum nach dem 10. Tag deutlich, d.h. bei einer Restwunde von 50 - 60 mm².

Verlauf der Wundheilung bei Vorbehandlung mit VAS N-22

Zoge	QP	4	8	12	16	20	Heilungsdauer (in Tagen)
Fläche in mm ²	490	410	240	90	40	15	24
	490	415	260	110	70	25	25
	490	400	240	130	60	20	25
	480	380	220	100	50	20	24
	490	380	230	120	60	30	25
	500	420	270	130	30	35	25
	510	425	270	140	60	25	25
	480	400	230	90	40	10	23
	510	400	250	100	40	15	24
	500	380	250	100	50	15	24
Σ	4940	4030	2460	410	540	240	244

Abb. 7 Meßergebnisse des Wundheilungsverlaufes
bei den mit VAS vorbehandelten Tieren

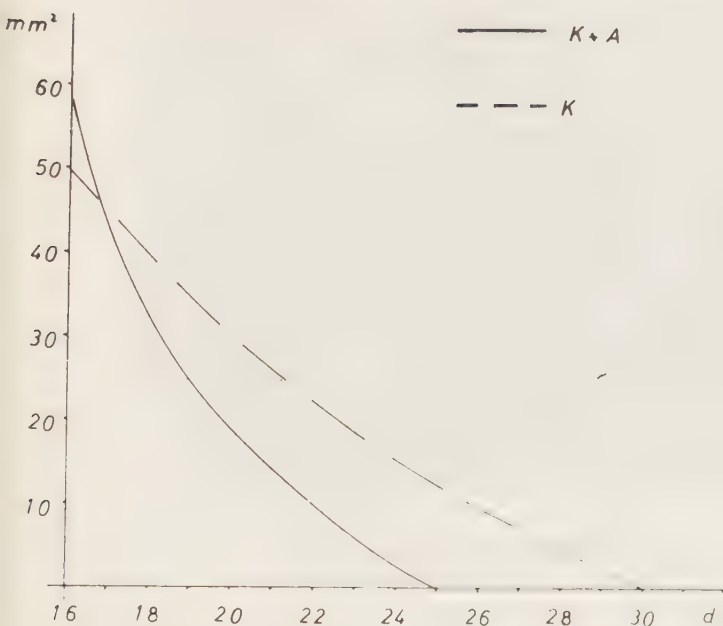


Abb. 8 Graphische Darstellung des Wundheilungsverlaufes bei unbehandelten - - - und bei den mit VAS behandelten Tieren —, deren Restwundfläche 50 - 60 mm^2 beträgt

Histologie

Das histologische Bild unterscheidet sich in einigen wesentlichen Punkten, von dem der Kontrollgruppe. Auch hier liegt das zungenförmige Vorwachsen eines in seinen Schichten deutlich gegliederten Epithels vor.

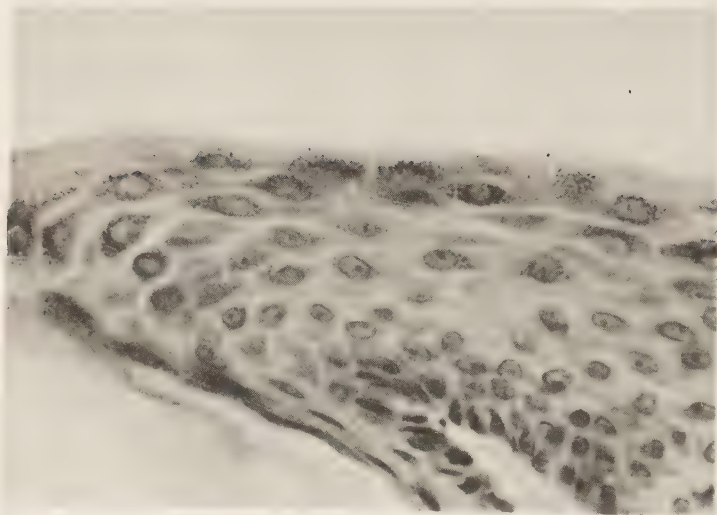


Abb. 9 Wundheilung unter VAS-Einfluß
8. Tag
Histologische vergrößerung 1 : 160
Färbung: H.-E.

Es lassen sich innerhalb dieser Schichten ganz typische Abweichungen feststellen. Schon im Stratum basale erkennt man eine deutliche Unruhe.

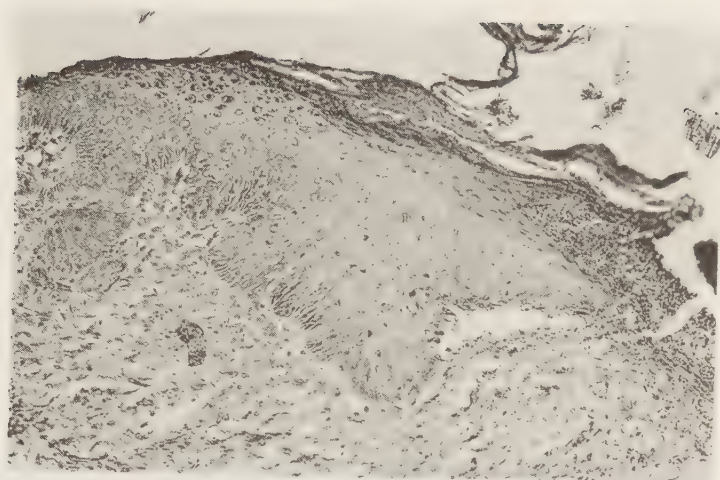


Abb. 10 Wundheilung unter VAS-Einfluß
8. Tag
Histologische Vergrößerung 1 : 30
Färbung: H.-E.

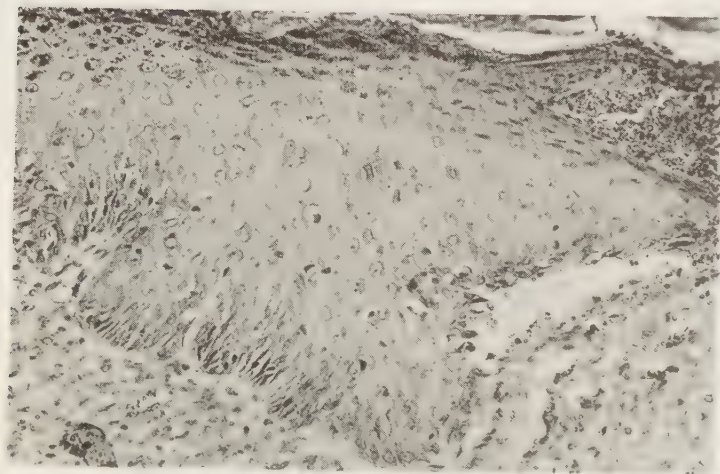


Abb. 11 Wundheilung unter VAS-Einfluß
8. Tag
Histologische Vergrößerung 1 : 50
Färbung: H.-E.

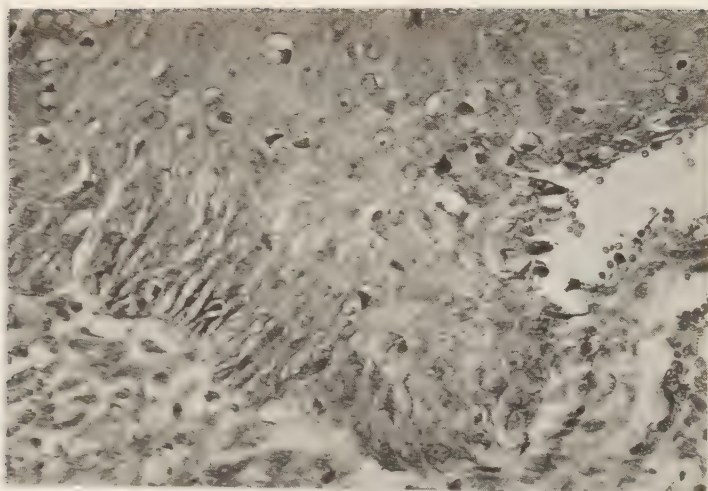


Abb. 12 Wundheilung unter VAS-Einfluß
8. Tag
histologische Vergrößerung 1 : 64
Färbung: n.-E.

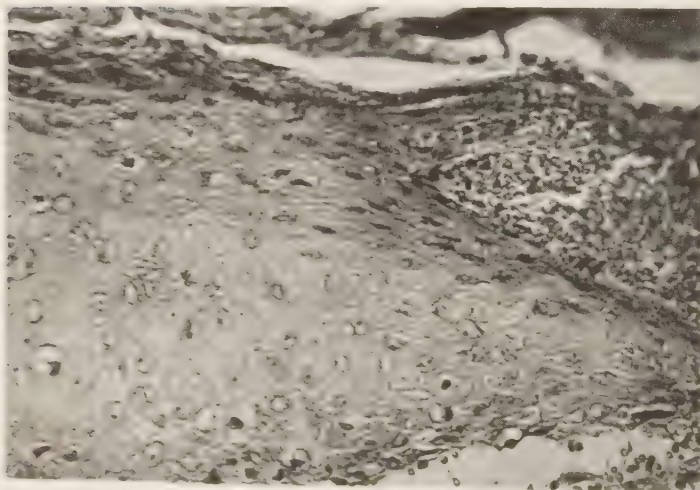


Abb. 13 Wundheilung unter VAS-Einfluß
8. Tag
histologische Vergrößerung 1 : 64
Färbung: n.-E.

Im Stratum spinosum finden sich große sonnenförmig vakuolisierte Zellen (Abb. 14), sowie näher zur Verhornungsschicht dicke keratohyalin granula (Abb. 15). Ein granulosum und lucidum ist nicht zu differenzieren. Das Stratum corneum zeigt sich auffallend dünn ("glistening"). (Abb. 16)

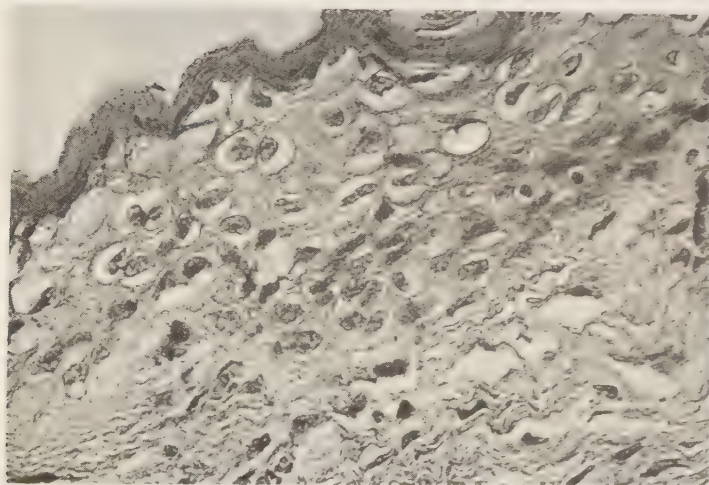


Abb. 14 Wundheilung unter VAS-Einfluß
6. Tag
histologische Vergrößerung 1 : 160
Färbung: H.-E.



Abb. 15 Wundheilung unter VAS-Einfluß
11. Tag
histologische Vergrößerung 1 : 64
Färbung: H.-E.

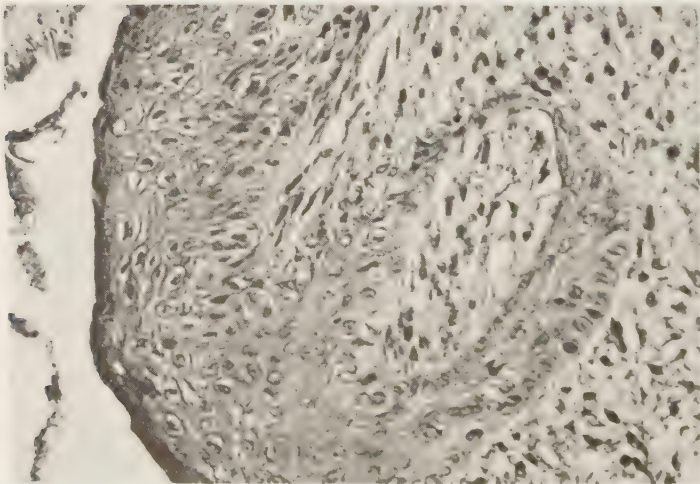


Abb. 16 Wundheilung unter VAS-Einfluß
6. Tag
Histologische Vergrößerung 1 : 100
Färbung: H.-E.

Diese Befunde sind offenbar abhängig von der Dauer der VAS-Behandlung. Es läßt sich nämlich eine deutliche Rückbildungseigung aller Befunde etwa 12 Tage nach Absetzen der VAS-Behandlung, d.h. nach Setzen der Wunde feststellen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach einer 3-tägigen Vorbehandlung mit 1 % VAS eine um 17 % beschleunigte Heilung von Standardwunden erfolgt gegenüber einer Kontrollgruppe. Als Ursache für den schnelleren Wundverschluß müssen die histologisch gesicherten Fakten angesehen werden: das Bild der allgemeinen Epidermisaktivierung, bzw. die Zeichen der Proliferation, die mit der Hemmung der normalen Ausdifferenzierung und Verhornung einhergehen. Diese auch aus der Literatur bekannten Veränderungen nach VAS-Behandlung sind in allen Epidermisschichten unserer Präparate deutlich zu erkennen. Die hierdurch erreichte Aktivierung der Epidermis kommt offenbar in dem Augenblick zur vollen Wirkung, in dem eine Restwunde normalerweise auch durch Epithelialisierung heilt, d.h. bei einer Wundfläche um 50 mm^2 . Der erzielte zeitliche Gewinn nach VAS-Vorbehandlung läßt sich bei unseren Versuchstieren größenordnungsmäßig in diesem Sinne eindeutig festlegen. Eine weitere Beschleunigung durch VAS-Nachbehandlung war nicht zu erzielen.

III Diskussion

Der Ablauf der Wundheilung in den von uns durchgeführten Experimenten bestätigte die in diesem Zusammenhang bisher erzielten Ergebnisse früherer Beobachter und zeigte folgenden Verlauf:

1. Unmittelbar nach der Wundsetzung läßt sich den Spannungslinien der Haut folgend eine geringe Vergrößerung des Wundareals feststellen,
2. Wundschutz in der exsudativen Phase der Heilung verbunden mit einer Fibrinreaktion,
3. Ausbildung des Granulationsgewebes und Kontraktion,
4. Gleichzeitig ablaufende Epithelisation,
5. Wundschluß durch das Epithel.

Die während dieser Zeit getätigten Beobachtungen in bezug auf die Kontraktion in Abhängigkeit von Wundform und Größe stehen mit der Arbeit HEGEMANNs in Einklang, sowohl was die Heilungszeit als auch die Formveränderung angeht. Die gewählte Rundform der Wunden bleibt bis zum Ende der Heilung bestehen, die hierbei wesentlich länger währte, als bei den teilweise gesetzten eckigen Wunden. Eine für dieses Phänomen einleuchtende Erklärung ist die Theorie des "Kräfteausgleiches" während der Kontraktion. Diese findet in der bei eckigen Wunden beobachteten leichten Verlängerung des Wunddurchmessers zwischen dessen schmalen Seiten eine Bestätigung.

Auch die Auswertung der durchgeführten Messungen der Wundgröße während des Heilungsvorganges, sowie die Beobachtung der Wundfläche bestätigten die Befunde von NEBERMAN, nach denen eine sichtbare Epithelisierung bei einer Restwundfläche von ca. 60 mm^2 einsetzt.

Die zur Kontraktion führenden Vorgänge während der Heilung sind nicht mit letzter Sicherheit geklärt. Das betrifft zunächst eine genaue Lokalisation der zum Ablauf notwendigen Kräfte und im Zusammenhang damit die Reste des Feuchtigkeitsverlustes aus dem Wundinhalt. Weiterhin läßt sich auch die Wirkung bzw. die Aufgabe der kollagenen Fasern nicht eindeutig herausstellen.

Vergleicht man die meisten der in den letzten 15 Jahren in dieser Richtung durchgeführten Versuche und daraus resultierende Überlegungen, so ergibt sich folgendes Bild:

Die am wirkungsvollsten zur Kontraktion beitragenden Wundkomplexe sind der Wundinhalt und der Wundrand. Der Kollagengehalt der Wunde steht in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Heilungszeit. Diese Feststellung stimmt mit der von uns getroffenen Beobachtung insofern überein, als sie eindeutig zeigen läßt, daß die Vitamin A-Säure keinen Einfluß auf den Kontraktionsablauf hat, es jedoch erwiesen ist, daß sie das Entstehen von Tonofibrillen stark reduziert.

Die bei lokaler Anwendung von Vitamin A-Säure-Acetat auf Rattenhaut beobachteten Erscheinungen stimmen mit der von CHRISTOPHERS, BRAUN-FALCO, u.a. erzielten Ergebnissen überein. Klinisch kommt es zu einer Hautreizung mit Rötung und

Schuppung. Die Dauer der Anwendung steht im Zusammenhang mit der Intensität der histologischen Veränderungen. Diese zeigen sich zu Beginn der Behandlung wesentlich ausgeprägter als in deren weiteren Verlauf, was die Abnahme der Verbreiterung der Epidermis, der Anzahl der Mitosen im Stratum germinativum und der Tiefe der Retezapfen anzeigten. Als weitere Folge der Behandlung wurde eine Störung der normalen Ausdifferenzierung erkannt, die sich in einem fast vollständigen Verlust des Stratum granulosum zeigte. Alle Veränderungen erwiesen sich als reversibel. Zusammenfassend läßt sich nach unseren Beobachtungen aussagen, daß die Vitamin A-Säure sofort in die Vorgänge der epidermalen Proliferation und Ausdifferenzierung eingreift.

Als weiteres Arbeitsergebnis wurde eine Verkürzung der Wundheilungszeit im Anschluß an lokale Vitamin A-Säure-Applikation festgestellt. Die Frage nach der Ursache für diese Beobachtung gibt zu folgender Überlegung Anlaß: Während der Heilung kleiner Defekte sind die Phasen der Wundheilung, wie oben beschrieben, nacheinander zu verfolgen, während sie in größeren Wunden als gleichzeitig ablaufende Ereignisse beobachtet werden, was auch bei der von uns gewählten Wundgröße der Fall war. Den jeweils voneinander unabhängigen Ablauf der Epithelisation auf der einen und der subepithelialen Wundheilung auf der anderen Seite zeigte BOUIAS in seinen Arbeiten mit "Splinted Wounds". Diese Tatsache ist interessant, in bezug auf die Feststellung welcher heilungsmechanismus die durch die Vitamin A-Säurebehandlung hervorgerufene Beschleunigung der heilungszeit

herbeiführte. Es ist bekannt, daß diese durch die Behandlung mit Cortison negativ beeinflusst wird. Beachtet man gleichzeitig die von DOBERAUER festgestellte Gewichtserhöhung der Nebennieren nach einer Wundsetzung und die damit verbundene Erhöhung des Rindenhormonspiegels, so ergibt sich daraus eine natürliche Verzögerung der Heilungszeit. Die antagonistische Wirkung von Cortison und Vitamin A-Säure wurde bereits oben erwähnt und leitet zu der Folgerung, daß hierin die Ursache der Beschleunigung der Wundheilungszeit zu suchen sei. Hiergegen sprechen jedoch mehrere Beobachtungen. In den von BOULIAS durchgeführten Versuchen stellte sich heraus, daß nur die Entstehung des Granulationsgewebes durch eine Cortisonbehandlung verhindert wurde, die Epithelisation jedoch relativ normal verlief. Die beobachteten Heilungsprozesse der Kontrollen und der mit Vitamin A-Säure behandelten Wunden ergaben erst vom 10. Tag ab, bzw. einer Wundfläche von ca. 60 mm^2 unterschiedliche Werte. Einem Zeitpunkt also, bei dem die epitheliale Heilungsphase im Vordergrund steht. Es zeigte sich, daß die durch die Vitamin A-Säure erreichte Epidermisaktivierung sich in einer ausgeprägten und beschleunigten Reaktion des Epithels in der Schlußphase der Heilung äußert. Somit wurde also nicht aufgrund des Antagonismus Vitamin A-Cortison und der daraus zu erwartenden ausgeprägten Granulationsgewebsentwicklung eine Beschleunigung der Heilungszeit erreicht, sondern durch eine Epithelstimulierung, deren Wirksamwerden in dem Augenblick deutlich wurde, in dem auch bei einem natürlichen Heilungsmechanismus die Epithelisation in den Vordergrund tritt.

IV Zusammenfassung

An kreisförmigen Wunden bei 15 Versuchstieren wurde die mittlere Heilungszeit bestimmt und der Ablauf der Wundkontraktion beobachtet.

Die Wundheilungszeit einer 500 mm^2 großen Wunde betrug im Mittel 29.9 Tage, wobei die Rundform der Wunden bis zur Abheilung bestehen bleibt.

Es wird versucht, die längere Heilungszeit runder gegenüber eckigen Wunden anhand theoretischer Erläuterungen zu begründen. Der Ablauf des Kontraktionsmechanismus ist bis heute nicht mit Sicherheit geklärt. Es werden die bekannten Theorien aufgeführt und diskutiert. Bei 22 Versuchstieren wird die mittlere Heilungszeit im Anschluß an eine dreitägige Vitamin A-Säure-Vorbehandlung bestimmt.

Sie beträgt 24.4 Tage.

Bis zum 10. Tag sind bei beiden Versuchsreihen 75 % der Wundfläche abgeheilt. Eine Heilungszeitverkürzung tritt erst nach dem 10. Tag ein. Die histologischen Beobachtungen der Epidermis nach der Vitamin A-Vorbehandlung sind folgende: Es zeigt sich das Bild einer allgemeinen Epidermisaktivierung unter Zunahme des Volumens. Hierbei fällt eine auffällige Verdünnung des Stratum corneum auf. Ein Stratum lucidum und granulosum lassen sich nicht mehr differenzieren. Es kommt zum Ausreten von Keratohyalin granula und vakuolisierten Zellen, sowie einer Hemmung normaler Ausdifferenzierung und Verhornung.

Klinisch sind eine Hautreizung mit Rötung und Schuppung zu beobachten. Es läßt sich feststellen, daß die durch die vitamin A-Säure erzielte Epithelaktivierung im Ablauf eines Wundheilungsprozesses erst in dem Augenblick zum Tragen kommt, in dem auch der unbeeinflusste Heilungsmechanismus die Epithelisierung der Wundfläche in den Vordergrund treten läßt, nämlich ab einer Wundgröße von 60 mm^2 .

Literatur

1. Abercrombie, M., Flint, M.H., James, D.W.
Collagen formation and wound contraction during
repair of small excised wounds in the skin of rats.
J. embryol. exp. morph. 2: 264, 1954
2. Idem
Wound contraction in relation to collagen formation
in scorbutic guinea-pigs.
J. embryol. exp. morph. 2: 167, 1956
3. Ahrens, J.F., Van Dorp, D.A.
Zitiert nach Jürgens, R.
Arzneimittelforschung, 119, 1951
4. Arey, L.B.
Wound healing
Physiol. Rev. 16: 327, 1936
5. Becker, ... Lepische, J.
Die Hypervitaminose A.
Arch. exper. 24: 300, 1955
6. Beer, F.
Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin a Säure.
Dermatologica 124: 182, 1962
7. Billingham, R.E., Russel, P.S.
Studies on wound healing.
Ann. surg. 144: 961, 1956
8. Boulas, A.H.
J. invest dermm 33: 75, 1959

Regeneration of granulation and epithelium in wounds of rabbits by means of locally applied hydrocortisone.

9. Braun-Falco, O., Christophers, E.

Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin A Säure.

Arch. klin. exp. Derm. 334: 70, 1960

10. Brush and Lam

Zitiert nach Rosenberg, H.A.

Chemistry and Physiology of the Vitamins
Interscience Publ. 1945

11. Burrows, J.T.

Studies on wound healing; 1. First intention healing of open wounds and the nature of the growth stimulus in the wound and cancer.

J. med. res. 44: 615, 1924

12. Calnan, C.

Wound healing.

Brit. J. surg. 51: 443, 1956

13. Carrel, A., Hartmann, A.

Cicatrization of wounds: 1 The relationship between the size of a wound and the rate of its cicatrization.

J. exp. med. 24: 429, 1916

14. Christophers, E.

Wachstumsdynamik von Epidermis und Pappillarkörper nach lokaler Applikation von Vitamin a Säure.

Arch. klin. exp. Derm. 233: 99, 1960

15. Croft, B., Tarin, D.

Ultrastructural studies of wound healing in mouse skin.

J. anat. 106: 63, 1969

16. Cuthbertson, A.M.

Contraction of full-thickness skin wounds in the rat.

Surg. gyn. obstet. 108: 421, 1959

17. Davis and Mc Collum

Zitiert nach Jürgens, R.

Arzneimittelforschung, 119, 1951

18. Doberauer, P.

Zitiert nach Lindner, A.

Wiener med. Wschr. 44: 771, 1964

19. Ehrlich, P. Hunt, G.

Effekte of cortison and vitamin a on wound healing.

Ann. surg. 167: 324, 1968

20. Eijkmann

Zitiert nach Rein-Schneider, Physiologie des Menschen.

S. 255, 1964

21. Fall

Zitiert nach Lauber, H.J.

Z. Ges. Exp. Med. 98: 432, 1936

22. Fell, H.B.

The role of organ cultures in the study of vitamins and hormones.

Vit. Horm. 22: 81, 1964

23. Idem

The effect of excess vitamin a on cultures of embryonic chicken skin.

Proc. roy. soc. 146: 242, 1957

24. Gillman, T.J., Hathorn, E., Penn, J., Bronks, D.

A re-examination of certain aspects of the histogenesis of the healing of cutaneous wounds.

Brit. J. surg. 45: 141, 1955

25. Grillo, H.C., Watts, G.T., Gross, J.

Studies on wound healing: I Contraction and the wound contents.

Ann. surg. 148: 145, 1958

26. Gross, J., La Pierre, C.M.

Collagenolytic activity in amphibian tissues.

Proc. nat. acad. sci. 1962, 48: 1014

27. Hegemann, G.

Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursachen der Wundkontraktion bei der Wundheilung.

Beitr. klin. Chir. 180: 229, 1950

28. Highton, J.R., James, D.W.

The force of contraction of full-thickness wounds.

Brit. J. surg. 51: 462, 1964

29. Hunt, G., Ehrlich, P., Garcia, E.

Effect of vitamin a on reversing the inhibitory effect of cortison on healing of open wounds.

Ann. surg. 170: 633, 1969

30. James, D.W., Newcombe, J.F.

Granulation tissue resorption during free and limited contraction of skin wounds.

J. anat. 95: 247, 1961

31. Joseph, J., Townsend, F.J.

The contribution of migratory epithelium and the relation of wound enlargement to healing.

J. anat. 95: 403, 1961

32. Jürgens, R.

Zur Wirkung von synthetischem Vitamin A.

Arzneimittelforschung, 119, 1951

33. Karrer, ..

Symposium on Vitamin A

Vit. Horm. (N. Y.) 18: 291, 1960

34. Lam and Brush

Zitiert nach Rosenberg, H.R.

Chemistry and physiology of the vitamins.

Interscience Publ. 1945

35. Lauber, R.J.

Vitamine und Wundheilung

Bruns Beitr. klin. Chir. 150: 293, 1933

36. Idem

Experimentelle Untersuchungen über die Ein-

wirkung vitaminhaltiger Salben auf die Wundheilung.

Klin. Wschr. 14: 1145, 1935

37. Idem

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung
der Vitamine zur Regeneration.

Z. ges. exp. Med. 98: 432, 1936

38. Idem

Vitamintherapie bei chirurgischen Erkrankungen.

Med. Welt 11: 416, 1937

39. Levander, G.

On the epithelium regeneration in the healing
of wounds.

Acta. chir. scand. 100: 637, 1950

40. Lindner, A.

Probleme der Wundheilung.

Wiener med. Wschr. 44: 771, 1964

41. Lindquist, G.

The healing of skin defekts.

Acta. chir. scand. 94: suppl. 107: 163, 1946

42. Löhr,

Zitiert nach Lauber, H. J.

Med. Welt 11: 416, 1937

43. Lukas, I., Christophers, E., Braun-Falco, O.

Zur Wirkungsweise der Vitamin A Säure.

Arch. dermat. Forsch. 240: 375, 1971

44. Manning, P., Dipasquale, E.

The effekt of vitamin a and hydrocortison on the
normal alkaline phosphatase response to skin
wounding in the rat.

J. invest. dermat. 49: 225, 1967

45. Marchand, J.F.

Der Prozess der Wundheilung

AVL. Stuttgart, F. Enke, 1961

46. Odland, G., Russel, R.

Human wound repair; I epidermal regeneration.

J. cell. biol. 39: 135, 1968

47. Peakock, E.E., van Winkle, W.

Surgery and Biology of Wound Repair.

17, 1970

48. Pelc, S.R., Fell, H.B.

The effect of excess vitamin A on the uptake of
labelled compounds by embryonic skin in organ culture.

Exp. cell res. 19: 99, 1960

49. Plewig, G., Wolff, H.H., Braun-Falco, O.

Lokalbehandlung normaler und pathologischer
menschlicher Haut mit Vitamin A Säure.

Arch. klin. exp. Derm. 239: 390, 1970

50. Pinkus, H.

Examination of the epidermis by the strip method
of removing hornlayers

J. invest. derm. 16: 383, 1951

52. Rocholl, P.

Einwirkung vitaminhaltiger Salben auf die Wund=
heilung.

Klin. Wschr. 14: 1143, 1935

53. Sagami, S., Kitano, Y.

Elektron microscopic study of effect of vitamins
on the differentiation of reconstructed embryonic
chicken skin.

Br. j. derm. 63: 565, 1970

54. Schuhmacher, P., Stüttgen, G.

Vitamin A Säure bei Hyperkeratosen.

Dtsch. med. Wschr. 96: 1547, 1971

55. Stepp, W.

Zitiert nach Jürgens, R.

Arzneimittelforschung, 119, 1951

56. Stüttgen, G., Krause, H.

Der Nachweis von tritiummarkiertem Vitamin A in
den Schichten der Haut nach lokaler Applikation.
Hautarzt 10: 504, 1959

57. Studer, A., Frey, I. R.

Über Veränderungen der Ratte nach großen oralen
Dosen von Vitamin A.

Schweiz. med. Wschr. 17: 382, 1949

58. Van Winkle, W.

The epithelium in wound healing.

Surg. gyn. obstet.

1089, 1963

59. Von Drigalski, W., Moore, Studer

Zitiert nach Becker, W., Klotzsche, C.

Arztl. Wschr. 24: 545, 1955

60. Weichselbaum

Zitiert nach Croft, B., Tarin, D.

J. anat. 106: 63, 1969

61. Weitzel, G., Schnapka, G.

Zur Biochemie der Vitamin A Säure

Schweiz. med. Wschr. 7: 218, 1964

62. Wolff, H.H., Christophers, E., Braun-Falco, O.

Beeinflussung der epidermalen Ausdifferenzierung
durch Vitamin A Säure.

Arch. klin. exp. Derm. 237: 774, 1970

63. Zahir, M.

Contraction of Wounds

Brit. j. surg. 51: 456, 1964

64. Ziegler, A.

Zitiert nach Lindner, A.

Wiener med. Wschr. 44: 771, 1964

Herrn Prof. Dr. P. Klein danke ich für die Überlassung
des Themas dieser Arbeit und für seine freundliche Unter-
stützung.

Herrn Prof. Dr. H. Hamelmann danke ich für die Übernahme
des Correferates.

L e b e n s l a u f

Am 25. August 1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Vogel und dessen Ehefrau Hannelore, geb. Gillessen, in Rengsdorf geboren.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch wurde ich Ostern 1954 in das Ernst Moritz Arndt-Gymnasium in Bonn aufgenommen. Von 1961 an besuchte ich das staatliche Gymnasium in Waldmichelbach, an dem ich 1963 mein Abitur ablegte.

Im Anschluß daran begann ich mein Zahnmedizinstudium an der Universität Marburg, wo ich im Sommer 1966 das Physikum machte. Ich setzte das Studium in Marburg fort und legte bis zum Ende des Jahres 1969 mein zahnmedizinisches Staatsexamen ab.

Im Anschluß daran arbeitete ich als Assistent in Bonn. Im Januar 1971 begann ich mit der vorliegenden Arbeit in der chirurgischen Klinik der Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

In Marburg:

Bommer, Cleve, Dimroth, Gedigk, Grube, Hennis, Hering,
Heuser, Ihm, Janke, Karlson, Korb, Kreutz, Lang, Lehmann,
Mahr, Mann, Niemeyer, Pantke, Pfütz, Rodeck, Rohen,
Rosemann, Salfeld, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess,
Staib, v.Stosch, Streicher, Strohmeier, Voss, Walcher,
Zilliken.

